

脂肪因子和代谢综合征[△]

周丽斌, 陈名道[#]

(上海交通大学医学院 附属瑞金医院内分泌代谢科 上海市内分泌代谢病研究所, 上海 200025)

摘要: 脂肪组织被认为不仅是能量储存器官, 而且是功能活跃的内分泌器官。脂肪因子在代谢综合征的发生、发展过程中起重要作用, 尤其是肥胖时内脏脂肪组织分泌的促炎症脂肪因子可直接导致胰岛素抵抗和血管损伤, 充分理解脂肪组织的内分泌功能将有助于对代谢综合征作出更合理的治疗。

关键词: 脂肪因子; 代谢综合征; 脂肪细胞; 炎症; 动脉粥样硬化

中图分类号: R589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2006)06-0840-05

Adipokine and Metabolic Syndrome[△]

ZHOU Li-bin, CHEN Ming-dao[#]

(Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Department of Endocrinology, Rui-Jin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT: Adipose tissue is not simply a depot of energy, but is an active endocrine organ. The adipokines play an important role in the pathogenesis of metabolic syndrome. The proinflammatory adipokines secreted from expanded visceral adipose tissue directly induce insulin resistance and vascular injuries. A better understanding of the endocrine function of adipose tissue may lead to more rational therapy for metabolic syndrome.

Key words: adipokine; metabolic syndrome; adipocyte; inflammation; atherosclerosis

Acta Acad Med Sin, 2006, 28(6):840-844

长期以来, 脂肪组织一直被视作惰性的能量储存器官, 现已认识到脂肪组织还是个功能非常活跃的内分泌器官^[1]。脂肪组织包含脂肪细胞、前脂肪细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞, 脂肪组织分泌的 50 余种生物活性分子并非全部由脂肪细胞分泌, 它们统称为脂肪因子 (adipokines), 这些脂肪因子通过自分泌、旁分泌、内分泌作用方式, 形成具有一定层次、错综复杂的代谢-神经内分泌-免疫网络, 以应对轻重不一、性质各异的代谢性挑战。当机体长期处于能量过度摄入状态时, 脂肪组织在其体积增大的同时, 分泌各种脂肪因子参与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 各组分如胰岛素抵抗、2 型糖尿病、血脂紊乱、高凝

状态等的发生, 并可直接作用于血管, 促发动脉粥样硬化的发生、发展, 其中炎症机制尤为重要^[2]。本文主要介绍几种基于脂肪因子为药物靶点的 MS 防治策略。

瘦素

瘦素 (leptin) 是 ob 基因的产物, 它的发现是脂肪组织内分泌功能及肥胖研究的里程碑, 其分泌量由储存的脂肪体积决定。瘦素受体表达于下丘脑和外周组织, 瘦素通过下丘脑神经肽通路调控食欲、能量消耗和神经内分泌功能^[3]。在骨骼肌, 瘦素可直接激活腺苷酸活化的蛋白激酶 (adenine mononu-

△基金项目: 上海市教育委员会科研资助项目 (05BZ28) Supported by Shanghai Municipal Education Committee Science and Research Foundation Project (05BZ28); # Corresponding author Tel: 021-64315587, Fax: 021-64673639, E-mail: mingdaochensh@yahoo.com

cleotide activated protein kinase, AMPK) 或通过中枢机制增强脂肪酸氧化, 增加对葡萄糖的摄取。瘦素对脂肪组织有直接的脂解作用, 尤其是内脏脂肪对瘦素有较高的脂解敏感性。在肝脏, 瘦素对糖原分解的作用类同胰岛素, 对糖异生的作用类同胰高血糖素, 使得在肝脏氧化的底物从糖类转为脂质, 最近研究显示瘦素通过激活磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K) 抑制甘油三酯在肝脏的堆积。胰岛素刺激脂肪细胞分泌瘦素, 而瘦素可直接抑制基础与葡萄糖刺激的胰岛素释放, 形成了脂肪- β 细胞轴的反馈调节机制。瘦素敲除小鼠对高血压、血栓形成和异常的纤维蛋白溶解耐受, 但却易出现心脏肥大, 给予瘦素可逆转上述表型, 提示瘦素对于心血管功能既有保护作用又有毒性作用^[4]。大多数肥胖患者瘦素水平增高, 这与 ob/ob 小鼠等肥胖动物模型的情况不同, 可能由于“瘦素抵抗”或瘦素调节体脂作用的脱逸所致, 使得瘦素的应用前景不容乐观。

脂联素

脂联素 (adiponectin) 是脂肪细胞表达较丰富的激素, 在血浆中浓度较高, 以低分子量六聚体和高分子量的复合体形式存在, 许多研究认为高分子量的复合体是脂联素代谢作用的主要活性形式^[5]。流行病学资料显示脂联素与 MS 组分如肥胖、胰岛素抵抗、异常的血脂谱、炎症介质呈负相关, 具有胰岛素增敏、抗炎症、抗动脉粥样硬化特性^[6]。脂联素在机体的糖、脂代谢调控中起重要作用, 脂联素通过激活 AMPK 促进骨骼肌脂肪酸的氧化, 降低脂质在骨骼肌的堆积, 减少游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 进入肝脏, 改善肝脏的胰岛素抵抗, 降低肝糖的生成和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的合成。脂联素可降低巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 并通过抑制 TNF- α 诱导核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF κ B) 抑制蛋白 I κ B 的降解, 阻止 NF κ B 的激活, 降低炎症反应。研究表明脂联素抑制血管内皮的炎症反应、血管平滑肌细胞的增殖、迁移, 降低血管细胞黏附因子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和 A 类清道夫受体的表达, 抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转变, 起到抗动脉粥样硬化作用^[7]。在脂联素基因敲除小鼠, 动脉经器械损伤

后, 血管平滑肌细胞增殖增加、新的内膜明显增厚^[6]。脂联素可增加内皮细胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的表达, 解除氧化低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 对 NO 合酶的抑制^[7]。另外, 脂联素还有降压作用^[6]。全基因组扫描结果显示 MS 的易感位点定位在染色体 3q27, 即脂联素所在位点; 脂联素基因的突变及单核苷酸多态性也与糖尿病的发病有关^[8]。因此, 脂联素有可能成为判断胰岛素敏感性、心血管疾病和 MS 的标志物。

抵抗素

抵抗素 (resistin) 是一种富含半胱氨酸的分泌蛋白, 在啮齿类动物仅由脂肪细胞分泌, 在人类主要由巨噬细胞分泌。在饮食诱导和遗传性肥胖小鼠, 血抵抗素水平升高, 小鼠腹腔内注射抵抗素, 血糖和胰岛素升高, 给予肥胖小鼠抵抗素抗体可降低血糖, 小鼠过表达抵抗素引起血脂紊乱, 抵抗素阻碍外周组织的胰岛素信号转导^[9]。因此, 一度认为抵抗素是肥胖和 2 型糖尿病联系的纽带。然而, 临床上并不能确定抵抗素与胰岛素抵抗的关系, 人类的抵抗素可被炎症介质脂多糖和 TNF- α 诱导, 患严重炎症疾病的患者其抵抗素水平与炎症标志物相关, 提示在肥胖患者抵抗素的升高可能继发于炎症介质的上调。有研究显示 2 型糖尿病患者的抵抗素水平与普通人群并无差异, 肥胖患者血抵抗素升高, 但校正体重指数 (body mass index, BMI) 后未显示与胰岛素敏感指数相关^[10]。因此抵抗素是否可用来指导 2 型糖尿病的诊断和治疗有待进一步的研究。

促炎症脂肪因子

肥胖现已被认为是一种低度的慢性炎症状态。脂肪组织表达许多细胞因子和化学因子, 如 TNF- α 、白介素 (interleukin, IL) -1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-18、IL-1 受体拮抗剂、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子 β (macrophage migration inhibitory factor β , MIF β)、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 alpha, MIP1 α)、MIP2 以及急性相蛋白血清类淀粉素 (serum amyloid A, SAA)、触珠蛋白 (haptoglobin), 其中许多因子在肥胖患者的脂肪组织和血液中升高, 这些炎症因子可直接影

响胰岛素敏感性, 激发 MS 各组分的发生。有研究表明肥胖患者的脂肪组织巨噬细胞浸润明显增加, 以上提及的许多因子即由脂肪组织的巨噬细胞分泌。脂肪组织的巨噬细胞来源于血液中的单核细胞, 脂肪细胞源性因子涉及单核细胞黏附、迁移及巨噬细胞的活化^[11]。

TNF- α 是脂肪组织中最早发现的炎症因子, 肥胖时表达增加, 减重时下降。血液中的 TNF- α 主要由脂肪组织中的巨噬细胞分泌。离体研究显示 TNF- α 增加内皮细胞、平滑肌细胞 NF- κ B 的活性, 使血管黏附分子和细胞因子的表达增加, 导致炎症细胞和泡沫细胞集聚^[1]。TNF- α 可刺激脂肪分解, 增加胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) -1 丝氨酸的磷酸化, 诱导胰岛素抵抗, 并促进胰岛 β 细胞的凋亡。目前认为 TNF- α 致血管病变可能是其引起胰岛素抵抗和高血糖间接所致。然而, TNF- α 对血管病变的在体作用尚存争议^[1]。

纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 是凝血瀑布中的调节蛋白, 抑制纤溶使血栓容易形成, 在糖尿病心血管病变的发生中起重要作用。虽然许多细胞均能分泌 PAI-1, 但在肥胖时, 脂肪组织被认为是其主要来源, 循环中的 PAI-1 水平与腹型肥胖相关, 被认为是联系肥胖、2 型糖尿病和心血管事件的重要纽带。最近研究显示 PAI-1 可能在脂肪组织的发育中起作用, PAI-1 敲除小鼠喂以高脂饮食, 较野生型小鼠体重轻、脂肪细胞体积小、组织甘油三酯低, 而能量消耗和胰岛素敏感性增高^[12]。

脂肪组织拥有全部肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS), 能产生血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT), 并能将其转换为活性血管紧张素 (angiotensin, AG) 及其相关肽。有研究表明脂肪组织的 RAS 表达和活性血浆 AG 水平一样与体脂呈正相关, 肥胖时 AGT 和 AG II 水平升高与血管炎症、新生血管形成、高血压和动脉粥样硬化的形成有关, 并显示 RAS 的活性与心肌功能障碍有关^[1]。AG II 刺激脂肪合成和脂肪细胞分化, 提示 RAS 参与体重的调控和肥胖的发生。AG II 直接刺激血管壁细胞表达各种化学趋化因子, 促进泡沫细胞的形成。另外, AG II 降低 NO 的活性, 使血管舒张能力降低。

IL-6 是一种免疫调节因子, 脂肪组织分泌的 IL-6 是其血液中的主要来源, 内脏比皮下脂肪组织释放

更多的 IL-6。IL-6 有促炎症活性, 也可通过增加 IL-1 和 TNF- α 的表达, 促进动脉粥样硬化。IL-6 刺激肝脏表达 CRP、纤维蛋白原和其他急性相蛋白, 在外周组织降低胰岛素的信号转导。血浆 IL-6 水平与肥胖和胰岛素抵抗呈正相关, 外周给予啮齿类动物和人 IL-6 诱导胰岛素抵抗和血脂异常, 然而肥胖患者 IL-6 的中枢浓度与肥胖负相关, 中枢给予啮齿类动物 IL-6 增加能量消耗、抑制食欲、降低体重^[13], 提示 IL-6 对能量代谢的作用外周和中枢不同。

促炎症脂肪因子在诱导 MS 的过程中, NF- κ B 起核心作用。TNF- α 可使 I- κ B 抑制物磷酸化降解, 胞浆中活化的 NF- κ B 转位入胞核, 结合到靶基因, 启动转录。NF- κ B 的靶基因包括多种炎症细胞因子、黏附因子。激活的 NF- κ B 增加 NO 的产生, 后者是形成活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的底物, 增高的 ROS、细胞因子可导致 LDL 的氧化、脂质紊乱、胰岛素抵抗、糖耐量异常、内皮功能受损和动脉粥样硬化, 而升高的 FFA、葡萄糖、胰岛素可进一步激活 NF- κ B, 诱导氧化应激^[14]。

其他脂肪因子

近年来, 内脂素 (visfatin)、网膜素 (omentin) 和视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 有关胰岛素敏感性方面的作用报道较多。

内脂素是一种内脏脂肪表达丰富的蛋白质, 其血浆水平与腹型肥胖呈正相关, 高脂饮食可诱导其血浆水平升高。内脂素过表达促进脂肪细胞分化, 内脂素刺激 3T3-L1 前脂肪细胞和 L6 成肌细胞的葡萄糖转运和脂质合成, 降低肝细胞的葡萄糖生成。直接给予糖尿病小鼠内脂素, 降低其血糖和胰岛素水平, 改善胰岛素敏感性。内脂素杂合敲除小鼠的血糖轻度升高, 进一步的研究表明内脂素的类胰岛素样作用由胰岛素受体介导, 与胰岛素有相似的亲和力, 但结合位点不同, 因此, 内脂素的胰岛素增敏作用可能与胰岛素相加^[15]。但内脂素增加腹内脂肪的自分泌/旁分泌作用使其在 MS 的发生、发展中的作用有待于进一步观察。

网膜素是内脏脂肪特异的分泌蛋白, 实时定量 PCR 显示其主要表达在网膜脂肪组织的基质血管细胞, 离体实验显示网膜素未促进脂肪细胞的基础葡萄糖转运, 而增强胰岛素刺激的葡萄糖转运^[16]。

Yang 等^[17] 在胰岛素抵抗小鼠脂肪细胞发现

RBP4 表达增加, 肥胖和 2 型糖尿病患者血浆中 RBP4 水平也升高, 可被胰岛素增敏剂罗格列酮降低, 正常小鼠过表达或注射 RBP4 导致胰岛素抵抗。因此, 降低 RBP4 可能是治疗 2 型糖尿病的策略之一。

MS 治疗药物的开发

随着脂肪因子功能研究的深入, 以此为靶点阻断、甚或逆转 MS、动脉粥样硬化的发生、发展已成为研究热点, 并取得了一定的进展。

脂联素作为内源性胰岛素增敏因子, 并在肥胖时其血中水平降低, 因此以脂联素重组蛋白治疗 MS 是首选。动物实验表明脂联素重组蛋白有胰岛素增敏、抗炎、抗动脉粥样硬化作用^[8], 但其临床试验仍未见报道。现已发现循环中脂联素至少以 2 种复合体形式存在, 与各组织不同脂联素受体的亲和力各异, 因此, 不同脂联素重组形式复合体及其受体激动剂有待进一步开发^[8]。

脂肪组织分泌的大多数脂肪因子降低胰岛素敏感性, 促进 MS 的发生, 因此, 阻断其效应已成为 MS 的治疗策略。在啮齿类动物, 中和 TNF- α 可改善血糖和血脂异常, 但在肥胖的糖尿病患者此效应未得到证实。小鼠 AT1 受体拮抗剂下调 PAI-1, 改善饮食诱导的肥胖和高血糖。临床研究表明, 抑制 RAS 可降低 IL-6、CRP、TNF- α 等炎症标志物, 改善血管内皮功能, 降低心血管风险, 并有利于 2 型糖尿病的防治。目前已有多种 PAI-1 小分子抑制剂问世, 对血栓症动物模型有效, 减轻 AG II 诱导的动脉管壁增厚^[18]。

除了重组蛋白和拮抗剂, 调控内源性脂肪因子的分泌是另一重要策略, 其中尤以噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD) 的研究最为深入, TZD 增加 MS 发生中的保护因子脂联素, 降低 TNF- α 、PAI-1 等许多有害因子, 增加胰岛素敏感性, 起到抗炎、抗动脉粥样硬化作用, 然而, TZD 对于 MS 的促发因素肥胖却有加重作用。因此, 目前正在寻求过氧化物酶增殖物活化受体 γ 和 α 双重激动剂, 在增加胰岛素敏感性的同时, 降低体重, 以使其治疗 MS 的效应更趋理想。其中减重是重建脂肪组织内分泌功能、治疗 MS 的关键。近来发表的大规模临床研究显示, 大麻受体拮抗剂降低肥胖患者的体重、改善心血管危险因素, 但其对脂肪细胞的功能调节有待进一步

研究^[18]。

过去的 10 年, 各种脂肪因子不断被发现, 脂肪因子的功能研究不断延伸, 但对于极其复杂的脂肪组织功能来说发现的仅是很少的一部分, 远未揭示其全貌。脂肪因子的多样性、其调控网络的复杂性及不同部位脂肪组织的异质性, 增加了理解脂肪组织功能和 MS 治疗药物开发的难度, 因此, 只有在充分理解脂肪因子功能的基础上才能使治疗有的放矢。

参 考 文 献

- Hutley L, Prins JB. Fat as endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005, 330(6):280-289.
- Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33(Pt 5):1078-1081.
- Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: From anorexia to obesity-the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, 2003, 144(9):3749-3756.
- Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, *et al.* Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation*, 2003, 108(6):754-759.
- Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, *et al.* Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2006, 29(6):1357-1362.
- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(3):293-300.
- Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6):2563-2568.
- Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*, 2004, 53(2):123-129.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409(6818):307-312.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*, 2004, 50(9):1511-1525.
- Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*, 2006, 116(1):33-35.

- 12 Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(2):122-128.
- 13 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Meta*, 2004, 89(6):2548-2556.
- 14 Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*, 2004, 12(2):180-186.
- 15 Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*, 2005, 11(8):344-347.
- 16 Yang RZ, Lee MJ, Hu H, *et al.* Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6):E1253-E1261.
- 17 Yang Q, Graham TE, Mody N, *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, 436(7049):337-338.
- 18 Klein J, Perwitz N, Kraus D, *et al.* Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab*, 2006, 17(1):26-32.

(2006-06-05 收稿)